



Kandidaatintutkielma

Akuutin myelooisen leukemian patogeneesi ja uudet hoitomuodot

Anni Kääriäinen

Oulun yliopisto

Biokemian ja molekyyli lääketieteen tiedekunta

2019

Sisällysluettelo

Sisällys

Käytetyt lyhenteet

1. Johdanto	5
2. Hematopoieesi	6
2.1. Normaalin hematopoieesin säätely	6
3. Akuutin myelooidin leukemian luokittelu	8
4. Etiologia	8
5. Patogeneesi	9
5.1. Sytogeneettiset muutokset	9
5.1.1. CBF:n vaikutus	10
5.2. Geenimutaatiot	11
5.2.1. DNA:n metylaatioon vaikuttavat mutaatiot	12
5.2.1.1. DNA-metyylitransferaasit ylläpitävät DNA:n metylaatiota	12
5.2.1.2. Isositraattidehydrogenaasien mutatoituminen estää demetylaatiota	12
5.2.2. Tuumorisuppressorigeenien mutaatiot	12
5.2.2.1. FLT3-geenin runsas ekspressoituminen on indikaatio huonosta ennusteesta	13
5.2.2.2. Ras-onkogeenimutaatiot johtavat signaalintireitin jatkuvaan aktivaatioon	13
5.2.3. NPM:n translokaatio laukaisee fuusioproteiinin onkogeeniaktiivisuuden	14
5.2.4. CEBPA-mutaatio on yhdistetty suotuisaan ennusteeseen	14
6. Hoito	14
6.1. Puriinianalogit	16
6.2. CPX-351	16
6.3. Gemtutsumabi-otsogamisiini	16
6.4. FLT3-inhibiittorit	17
6.4.1. Ensimmäisen polven FLT3-inhibiittorit	17
6.4.1.1. Sorafenibi on epäspesifi FLT3-inhibiittori	17
6.4.1.2. Sunitinibi estää yksinomaan reseptorityrosiinikinaaseja	17
6.4.1.3. Midostauriini lisää muiden solunsalpaajien tehoa	18
6.4.2. Toisen polven FLT3-inhibiittorit	18
6.4.2.1. Kisartinibi on selektiivinen FLT3-inhibiittori	18
6.4.2.2. Gilteritinibi estää sekä FLT3:a että AXL:a	18
6.5. IDH-inhibiittorit	19

6.6. Allogeeninen kantasolusiirto	19
7. Lopuksi	19
8. Kirjallisuus	20

Käytetyt lyhtenteet

ALL	akuutti lymfaattinen leukemia
AML	akuutti myeloinen leukemia
APL	akuutti promyelosyyttileukemia
Ara-C	sytarabiini
CBF	<i>core binding factor</i>
CEBPA	<i>CCAAT/enhancer binding protein alpha</i>
DNA	deoksiribonukleiinihappo
DNMT	DNA-metyylitransferaasi
FAB	<i>French-American-British</i>
FLT	<i>FMS-like tyrosine kinase</i>
FLT-ITD	<i>FMS-like tyrosine kinase internal tandem duplication</i>
G-CSF	granulosyyttejä stimuloiva kasvutekijä
GTP	guanosiinitrifosfaatti
GVL	<i>graft versus leukemia</i>
IDH	isositraattidehydrogenaasi
JAK2	Janus kinaasi 2
MDS	myelodysplastinen oireyhtymä
NPM	nukleofosmiini
PDGFR	verihütaalekasvutekijäreseptori
RAS	<i>rat sarcoma</i>
RNA	ribonukleiinihappo
TET	<i>ten-eleven translocation</i>
VEGFR	verisuonen endoteelikasvutekijäreseptori
WHO	Maailman terveysjärjestö, <i>World Health Organization</i>

1. Johdanto

Akuutit leukemiat ovat pahanlaatuisia verisairauksia. Ne jaetaan erilaistumissuunnan perusteella kahteen eri kategoriaan: myelooisiin leukemioihin (AML) ja lymfaattisiin leukemioihin (ALL). Akuutti myeloinen leukemia on varhaisesta myelooisesta veren kantasolusta lähtöisin oleva pahanlaatuinen verisairaus. Kyseisessä taudissa verisolujen muodostuminen on punaisessa luuytimessä estynyt, jolloin leukemiasolut kertyvät luuytimeen. Luuytimestä epäkypsiä verisoluja pääsee leviämään verenkiertoon. Blastitasoisten, epäkypsien valkosolujen kerääntyminen ja leviäminen elimistössä häiritsee normaalien verisolujen, eli AML:n tapauksessa happea kuljettavien punasolujen, immuunipuolustuksesta vastaavien valkosolujen ja veren hyytymiselle tärkeiden verihiihtaleiden tuotantoa. Näiden terveiden verisolujen määrän aleneminen aiheuttaa oireita, kuten anemiaa, väsymystä, mustelmia, luukipuja, veren hyytymisongelmia ja lisääntyneitä infektioita. Hoitamattomana tauti johtaa nopeasti kuolemaan. (Elonen 2007)

Suomessa AML diagnosoidaan noin 150 aikuisella vuodessa. AML on aikuisten yleisin leukemia, ja sairastuneiden mediaani-ikä onkin 70 vuotta. Tautia todetaan kuitenkin myös lapsilla. Noin 80 % diagnosoiduista akuuteista leukemioista on myelooisia. (Salonen 2015, Elonen 2014)

Akuuttien leukemioiden syy on yleensä tuntematon. Usein potilailla kuitenkin havaitaan molekyylogeneettisiä muutoksia, jotka ovat aiheuttaneet vaurioita hematopoieettisissa kantasoluissa, mikä edelleen on aiheuttanut leukemian puhkeamisen. Suurinta osaa geenivaurioista pidetään hankinnaisina, mutta jotkin perinnölliset oireyhtymät, kuten Downin syndrooma ja Fanconin anemia, voivat myös aiheuttaa taudin puhkeamisen. Riskitekijöinä pidetään muun muassa ionisoivaa säteilyä, alkyloivia aineita, tupakointia sekä topoisomeraasi II –entsyymiä estäviä solunsalpaajia. Joissain tapauksissa aikaisempi myelodysplastinen oireyhtymä (MDS) saattaa kehittyä akuutiksi leukemiaksi. (Elonen 2007)

Kyseessä on verisyöpä, joka ei muodosta kasvainta. Tällöin taudin havaitseminen voi olla hankalaa. Diagnoosi tehdään ottamalla potilaalta veri- ja luuydinnäytteitä. Diagnoosi perustuu solulaskentaan, solujen morfologiaan, virtaussytometriseen immunofenotyyppitykseen sekä kromosomi- ja molekyylogeneettisiin poikkeavuuksiin. (Elonen 2014)

Koska AML:n ennuste on huono ja taudin uusiutuminen yleistä rankoista solunsalpaajahoidoista huolimatta, on uusien terapiamuotojen kehittäminen tärkeää.

Tässä tutkielmassa tarkastellaan akuutin myelooisen leukemian patogeneesiä sekä geeni- ja kromosomimuutoksia taudin taustalla. Lisäksi käsitellään akuutin myelooisen leukemian hoitomenetelmiä.

2. Hematopoieesi

Hematopoieesiksi kutsutaan tapahtumaa, jossa veren kantasoluista muodostuu kypsiä verisoluja. Aikuisella tämä tapahtuu pääosin litteiden luiden luuytimessä.

Verisolut voidaan jakaa kahteen alaluokkaan. Myelooisiin soluihin kuuluvat muun muassa hapen kuljetukselle olennaiset punasolut, verenvuodon tyrehtyttämiseen tarvittavat trombositit sekä elimistön immuunipuolustuksen tarvitsemat valkosolut, kuten neutrofiilit, eosinofiilit ja basofiilit. Lymfaattiset solut huolehtivat elimistön immuunipuolustuksesta. Ne voidaan jakaa edelleen vasta-aineita tuottaviksi B-soluiksi ja mikrobeja tappaviksi T-soluiksi. Lymfaattisiin soluihin kuuluvat lisäksi NK-solut ja dendriittisolut.

Verisolujen muodostus alkaa kolmen viikon kuluttua hedelmöityksestä. Ensin verisoluja muodostuu sekä alkion ympäröivän ruskuaispussin verisaarekkeissa, että alkion aortan seinämän mesenkymaalisessa kudoksessa. Pian aortan seinämän kudoksessa alkaa muodostua erilaistumiskykyisiä hemangioblasteja. Hemangioblasteista muodostuu sekä verisolujen kantasoluja että verisuonten seinämän endoteelin kantasoluja. Kuukauden kuluttua hedelmöityksestä hematopoieettiset kantasolut siirtyvät maksaan, ja 3-4 kuukauden ikäisellä sikiöllä verisolujen kantasoluja muodostuu myös kateenkorvassa, pernassa ja luuytimessä. Syntymähetkellä luuytimestä on muodostunut tärkein verisoluja tuottava elin ja merkittävä veren kantasolujen varasto. Iän myötä luuytimen verta muodostava kudokse, punainen luuydin, alkaa korvautua rasvakudoksella. Rasvaa sisältävää luuydintä kutsutaan keltaiseksi luuytimeksi. Pienillä lapsilla luuytimestä on rasvaa vain noin 25 %, kun taas vanhuksella rasvaa voi olla jopa 60-70 %. (Siitonen & Koistinen 2007)

Monikykyinen hematopoieettinen kantasolu kykenee tuottamaan sekä itsensä kaltaisia soluja että erikoistumiskyvyltään suppeampia jälkeläisiä. Näistä monikykyisistä kantasoluista muodostuvat kypsymisen, solunjakautumisen ja linjavalintojen seurauksena kaikki elimistön verisolut. Hematopoieesi on esitetty kuvassa 1.

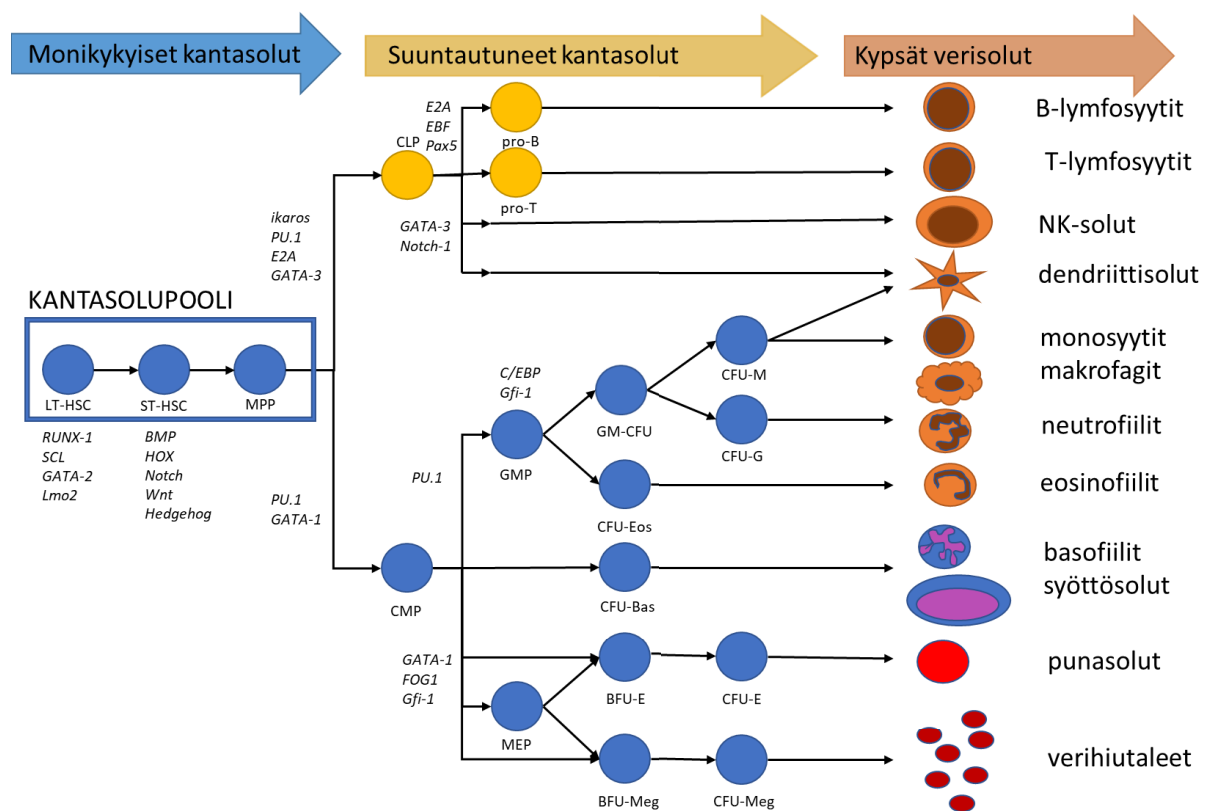
2.1. Normaalien hematopoieesin säätely

Hematopoieesi on erittäin tarkasti säädelty tapahtuma. Hematopoieesia ajavat eteenpäin linjaspesifiset kasvutekijät ja niiden reseptorit, kun taas erilaistumisen saavat aikaan erilaistumislinjoille spesifiset transkriptiotekijät, jotka edelleen säätelevät linjaspesifisten geenien aktivaatiota.

Hematopoieettisten kantasolujen uusiutumiskykyyn ja erilaistumislinjaan vaikuttavat sekä kantasolun geenit että luuytimen mikroympäristö. Mikroympäristö muodostuu luuytimen soluista, kuten osteoblasteista, fibroblasteista ja rasvasoluista, soluväliaineesta, sekä verisuonista. Soluväliaine sisältää kantasolujen kasvun ja selviytymisen kannalta olennaisia kasvutekijöitä sekä proteiineja, kuten

fibronektiiniä, trombospondiinia ja kollageenia. Hematopoieettiset kasvutekijät nimensä mukaisesti lisäävät hematopoieettisten solujen kasvua, edistävät kypsymistä ja vahvistavat kypsien solujen toimintaa. Hematopoieettisia kasvutekijöitä ovat esimerkiksi kolonioita stimuloivat tekijät (CSF), useat interleukiinit sekä joukko muita glykoproteiineja, kuten joukko kemokiineja. (Siitonen & Koistinen 2015)

Monikykyisten hematopoieettisten kantasolujen syntymisen kannalta merkittävimpiä geenejä näyttävät olevan RUNX1, TAL1, GATA-2 ja LMO2. Jonkin näistä geeneistä puuttuessa ei verisoluja synny lainkaan. Erilaistumislinjaan vaikuttavia geenejä ja geeninluntaa sääteleviä transkriptiotekijöitä tunnetaan useita. PU.1 ja GATA-2 ohjaavat kantasolut myelooiselle linjalle, kun taas lymfaattiselle linjalle ohjaavat ikaros, PU.1, E2A ja GATA-3. (Siitonen & Koistinen 2015)



Kuva 1. Kaavio hematopoiesista ja verisolujen erilaistumista geenitasolla ohjaavista säätelytekijöistä. Monikykyiset hematopoieettiset kantasolut koostuvat pitkäaikaisista (LT-HSC) ja lyhytaikaisista (ST-HSC) hematopoiesia ylläpitävistä kantasoluista sekä monikykyisistä progenitorisoluista (MPP). Hematopoieettisten kantasolujen erilaistumista ohjaa transkriptiotekijöiden aktivoituminen ja inaktivoituminen yhdessä hematopoieettisten kasvutekijöiden kanssa. CLP = lymfaattinen kantasolu, CMP = myeloinen kantasolu, GMP = GM-kantasolu, MEP = megakaryosyytti-erytrooinen kantasolu, CFU/BFU = pesäkkeitä muodostavat suuntautuneet kantasolut, B = B-solu, T = T-solu, GM = granulositytti-monosyytti/makrofagi, M = monosyytti/makrofagi, G = granulositytti, Eos = eosinofiili, Bas = basofiili, E = erytrooinen, Meg = megakaryosyytti. (Mukaiilu Siitonen & Koistinen 2015)

3. Akuutin myelooisen leukemian luokittelu

AML on erittäin heterogeeninen joukko erilaisia myelooisiin verisoluihin vaikuttavia sairauksia. Koska AML ei muodosta kasvainta, sitä ei voida luokitella samaan tapaan kuin syöpiä yleensä (kasvaimen koon ja etäpesäkkeiden muodostamisen avulla). Sen sijaan verikokeiden ja -tutkimusten perusteella voidaan määrittää alatyypit AML:lle. Luokittelu tehdään sen mukaan, minkä tasoista verisoluista leukemia kehittyy. Tällä hetkellä käytössä on kaksi erilaista luokitusta: Maailman terveysjärjestön (WHO) käyttämä luokitus sekä yleisempi nk. ”French-American-British”-luokitus (FAB). FAB-luokitus jakaa AML:n kahdeksaan eri alatyypin M0:sta M7:ään. Numero kertoo sen, millaisesta ja kuinka kypsästä veren kantasolusta leukemia kehittyy. Alatyypit M0-M5 polveutuvat kaikki epäkypsistä valkosoluista, M6 epäkypsistä punasoluista ja M7 epäkypsistä trombosyyteistä. M0 viittaa leukemiasolujen olevan täysin erilaistumattomia, kun taas M5 kertoo solujen olevan jo monosyyttitasoisia. (American Cancer Society 2016)

WHO:n luokittelussa otetaan huomioon myös ne tekijät, jotka mahdollisesti vaikuttavat taudin ennusteeseen. WHO jakaa AML:n useisiin eri alaluokkiin, joista esimerkkinä AML, jossa balansoitu spesifi kromosomitranslokaatio, AML ja myelodysplastinen oireyhtymä (aiempaan hoitoon liittyvä) sekä muutoin luokittelematon AML. (American Cancer Society 2016, Elonen 2007)

4. Akuutin myelooisen leukemian etiologia

AML syntyy, kun myelooisen linjan hematopoieettisissa kantasoluissa tapahtuu sellaisia muutoksia, etteivät verisolut pysty erilaistumaan. Sitä, miksi tällaisia muutoksia tapahtuu, ei tarkkaan tiedetä. Useita riskiteijöitä on kuitenkin pystytty tunnistamaan. Esimerkiksi ionisoiva säteily voi aiheuttaa DNA:ssa mutaatioita, deleetioita ja translokaatioita, jotka saavat verisolut muuttumaan pahalaatuiseksi. Vuonna 1966 Bizzozero et al. tutkivat Hiroshiman ja Nagasakin atomipommista selvinneitä ja huomasivat, että eloon jääneillä atomipommin uhreilla leukemiat alkoivat yleistyä. Lisänäyttöä ionisoivan säteilyn AML:n puhkeamiseen antavat myös tutkimukset radiologien altistuksesta säteilylle (March 1944) sekä AML, joka on syntynyt seurauksena sädehoidon käytöstä jonkin toisen syövän hoidossa (Shuryak et al. 2006).

Toinen mahdollinen AML:n aiheuttaja ovat alkyloivat aineet. Alkyloivat aineet ovat ryhmä syöpälääkkeenä käytettyjä yhdisteitä, jotka vaikuttavat solun DNA:han ja estävät solun kasvua ja jakautumista. Alkyloivat aineet nimensä mukaisesti lisäävät alkyyliryhmiä negatiivisesti varautuneisiin molekyyliin, kuten DNA:han ja proteiineihin. Alkyloivat aineet vaikuttavat solun DNA:han kahdella tavalla: muodostamalla ristisidoksia kahden DNA-juosteen välille ja vaikuttamalla DNA:ta prosessoivien tärkeiden entsyymien aktiivisuuteen, mikä edelleen kiihdyttää ohjelmoitua solukuolemaa, eli apoptoosia. Ristisidosten muodostuminen DNA:n guaniinien välille aiheuttaa sen, ettei DNA pysty

purkautumaan solunjakautumisen aikana, jolloin solunjakautuminen estyy. (Sreerama 2011) Alkylloivia syöpälääkkeitä ovat muun muassa syklofosfamidi, topoisomeraasi II -estäjät, kuten epipodofyllotoksiinit sekä antrasykliset aineet, kuten doksorubisiini (Ezoe 2012). Ristisidokset DNA:n juosteiden välillä estävät vastinjuosteiden eroamisen mitoosissa. Tällöin vähintään osa kromosomista jää kahdentumatta, eikä siirry normaalisti tytärsoluun. On huomattu, että alkylloivien aineiden käytön vuoksi syntyvässä AML:ssä kromosomit 5 ja 7 ovat usein vaurioituneet ja niistä puuttuu paloja. Kromosomin 5 pitkän haaran alue q31-33 sisältääkin useita hematopoiesille oleellisia geenejä, joiden deletoituminen aiheuttaa epätasapainon solujen määrän kasvun ja erilaistumisen välillä, ja voi täten aiheuttaa leukemian. (Davies 2001)

Kolmas mainitsemisen arvoinen riskitekijä on tupakointi. Meta-analyysi vuodelta 2014 osoittaa selkeästi, että tupakointi lisää akuutin myelooisen leukemian riskiä (Fircanis et al. 2014). Tupakointi altistaa tupakoijan yli 7000 kemikaalille, joista 70:n tiedetään aiheuttavan syöpää (Yhdysvaltain sosiaali- ja terveysministeriö 2014). Eräs näistä kemikaaleista on bentseeni, jonka metaboliitti hydrokinoni aiheuttaa muun muassa p53-proteiinin lisääntyntä ekspressiota, apoptoosin nopeutumista sekä DNA:n kaksoisjuosteen katkeilemista erityisesti luuytimen kantasoluissa. Lisäksi kantasolujen erilaistuminen ja proliferaatio vähenevät hydrokinonin vaikutuksesta (Zhu et al. 2013).

5. Akuutin myelooisen leukemian patogeneesi

Tutkimukset ovat osoittaneet leukemiasolujen polveutuvan pienestä leukeemisten kantasolujen joukosta. Leukemiasolujen lisääntyminen, jakautuminen ja erilaistuminen ovat hallitsemattomia, ja säätely ei toimi normaalilla tavalla. Leukeemisten solujen lisääntyessä ne vievät tilaa normaaleilta verisoluilta, jolloin terveiden verisolujen tuotanto vähenee, mikä johtaa anemiaan, trombositopeniaan ja neutropeniaan. AML:n kannalta merkityksellisiä ovat lukumäärälliset ja rakenteelliset muutokset kromosomeissa, sekä spesifiset geenimutaatiot. Kahden osuman mallin mukaan akuutin leukemian syntyyn vaaditaan sekä proliferaatiota edistävä että erilaistumista estävä signaalitien geenivirhe. (Elonen 2007)

5.1. Sytogeneettiset muutokset

Sytogeneettisessä tutkimuksessa mitoosissa olevien solujen kromosomit värjätään, jolloin kahdentuneet kromosomit voidaan mikroskooppisesti tunnistaa ja niitä voidaan tutkia. On olemassa sekä suotuisia että epäsuotuisia sytogeneettisiä muutoksia. Suotuisiin kuuluvat translokaatio t(8;21), inversio (16) sekä translokaatio t(16;16). Epäsuotuisia ovat deletiot kromosomi 5:n pitkässä haarassa (del(5q)), epänormaali kromosomi 3:n pitkä haara (abn(3q)), kromosomien 5 ja 7 monosomiat (-5, -7) sekä yleisesti monimutkainen karyotyyppi. (de Jonge et al. 2011)

Kromosomien translokaatiot ovat erittäin yleisiä AML:ssa. Translokaatiot voivat vaikuttaa solun toimintaan kahdella eri tavalla. Ensimmäisessä tavassa kokonainen tietyn geenin transkriptiokappale siirtyy toisen geenin säätelyelementtien hallintaan, jolloin geeniä aletaan ekspressoida epänormaalilla tavalla. Toisessa, yleisemmässä tapauksessa, translokaation seurauksena kaksi geeniä yhdistyy ja alkaa tuottaa niin kutsuttua fuusioproteiinia. Näin tapahtuu muun muassa akuutissa promyelosyyttileukemiassa (APL), kun kromosomissa 17 sijaitseva retinoidireseptori-alfaa koodaava geeni $RAR\alpha$ on osittain siirtynyt kromosomiin 15. Retinoidireseptori-alfa on myelooista erilaistumista välittävä transkriptiotekijä. Translokaatioissa syntynyt PML/ $RAR\alpha$ -fuusiogeneeni tuottaa proteiinia, joka sitoo tumen repressoriproteiini-kompleksia ja histonideasetylaaseja, mitkä edelleen muuttavat DNA:n rakennetta ja estävät solun erilaistumisen, jolloin solu jää blastitasolle ja aiheuttaa leukemian. APL on kuitenkin yleisesti AML:sta poiketen helppohoitoinen, ja suurin osa potilaista hyötyy tretioniinihoidosta. Kyseinen A-vitamiinijohdannainen vapauttaa repressoriproteiinin ja histonideasetylaasin, jolloin solut pystyvät erilaistumaan. (Diverio et al. 1995, Lo-Coco & Hasan 2014)

5.1.1. CBF:n vaikutus

AML:aa, jossa transkriptiotekijä ”core binding factor” (CBF) on translokoitunut, kutsutaan CBF-AML:ksi. CBF on useaan geeniin vaikuttava transkriptiotekijä, joka koostuu kahdesta alayksiköstä (α ja β). CBF on olennainen verisolujen kehittymiselle ja erilaistumiselle. Kyseiset alayksiköt sijaitsevat kromosomeissa 21 (CBF α eli AML1) ja 16 (CBF β). Nämä geenit muodostavat AML:lle tyypillisiä fuusiogeneja translokaatioissa t(8;21) ja t(12;21), sekä kromosomin 16 inversiossa. (Paschka & Döhner 2013)

Translokaatiota (8;21) pidetään yhtenä AML:n yleisimmistä kromosomimuutoksista, ja sitä esiintyy noin 10-15 %:lla potilaista (Thiel et al. 2017). Kyseinen translokaatio häiritsee CBF:n α -alayksikköä koodaavan AML1-geenin toimintaa. Translokaatioissa muodostuu AML1-ETO-fuusiogeneeni, joka on yhdistetty neutrofiililinjaan AML:aan (FAB M2) (Mrózek & Bloomfield 2008). Translokaatio (8;21) yhdistää AML1:n Runt-domeenin ETO-proteiinia koodaavaan geeniin, jolloin AML1:n karboksiterminaalinen transaktivaatiodomeeni deletoituu. Syntyvä fuusioproteiini AML1-ETO sitoutuu DNA:ssa AML1-proteiiniin paikalle, mutta vastoin AML1-proteiinin normaalia toimintaa, fuusioproteiini estää kohdegeenien ekspressiota. Hiirikokeissa on huomattu tämän mutaation estävän hematopoiesia, ja johtavan kuolemaan. (Kozu et al. 1993, Gardini et al. 2008, Liu et al. 2007)

Kromosomin 16 inversiossa muodostuu fuusioproteiini CBFB/MYH11. Tällaista mutaatiota pidetään tyypillisenä FAB-luokituksen ryhmälle, jossa esiintyy runsaasti eosinofiilejä (M4eos). Mutaatiota pidetään taudista selviytymiselle suotuisana. Potilaat saavuttavat remission, joka säilyy pitkään, ja jopa 70 % kyseisen mutaation omaavista selviytyvät oikeanlaisen lääkehoidon avulla (Gibson et al. 2011).

5.2. Geenimutaatiot

Leukemiasolujen geneettiset poikkeavuudet määrittelevät pitkälti sen, kuinka aggressiivinen tauti on kyseessä, ja kuinka sitä kannattaisi hoitaa. Leukemiaan liittyviä mutaatioita etsitään diagnoosivaiheessa syöpägeenipaneelilla, josta saadaan samanaikaisesti tieto useasta kymmenestä erilaisesta geenimutaatiosta. Useimmilla potilailla todetaan useita leukemian synnylle keskeisiä mutaatioita. Geneettisten mutaatioiden perusteella potilaat voidaan jakaa riskiluokkiin, joiden perusteella myös hoito pitkälti määräytyy. Tulevaisuudessa mutaatioiden merkitys tulee korostumaan entisestään uusien mutaatioiden ja mutaatioyhdistelmien ennusteellisen merkityksen selvittäessä. Myös hoitoja pyritään tulevaisuudessa entistä enemmän kohdentamaan potilaan mutaatioiden tai mutaatioyhdistelmien perusteella. (Siitonen 2019)

Taulukossa 1 on esitelty joitakin aikuisissa AML-potilaissa havaittuja mutaatioita, niiden esiintyvyyksiä sekä kyseisten mutaatioiden vaikutusta potilaiden ennusteeseen. Yhdellä potilaalla voi olla useampia ennusteeseen vaikuttavia mutaatioita.

Taulukko 1. AML-potilaissa havaittuja mutaatioita, niiden esiintyvyyksiä sekä kyseisten mutaatioiden vaikutusta potilaiden ennusteeseen. (Mukailtu Grimwade et al., 2016)

<i>Kategoria/mutatoitunut geeni</i>	<i>%</i>	<i>Vaikutus ennusteeseen</i>
<i>DNA:n metyloituminen</i>		
<i>DNMT3A</i>	20	Epäsuotuisa
<i>DNA:n demetyloituminen</i>		
<i>TET2</i>	8	Keskiverto
<i>IDH1</i>	7	Epäsuotuisa, jos FLT3-ITD-negatiivinen AML
<i>IDH2-R140</i>	7	Suotuisa
<i>IDH2-R172</i>	2	Epäsuotuisa
<i>Aktivoitu signalointi</i>		
<i>FLT3-ITD</i>	27	Keskiverto
<i>NRAS</i>	11	Ei merkittävä
<i>KRAS</i>	5	Ei merkittävä
<i>Myelooiset transkriptiotekijät</i>		
<i>RUNX1</i>	5	Epäsuotuisa
<i>CEBPA</i>	4	Suotuisa
<i>Tuumorisuppressorit</i>		

5.2.1. DNA:n metylaatioon vaikuttavat mutaatiot

DNA:n metylaatioon vaikuttavat mutaatiot ovat yleisiä AML-potilailla. Näiden geenien mutaatiot saavat aikaan sen, että normaalitilanteessa vain vähän tuotetut geenit alkavatkin ekspressoitua runsaasti, tai päinvastoin sen, että normaalitilanteessa runsaasti ekspressoituvat geenit hiljenevät.

DNA:n metylaatioissa metyyliryhmiä lisätään DNA:n sytosiineihin tai adeniineihin. Geenin runsas metyloiminen eli nk. hypermetyloiminen johtaa yleensä geenin toiminnan loppumiseen, eli geeni hiljenee. Metylaation ja demetylaation avulla tiettyjen geenien ekspressoitumista voidaan epigeneettisesti muunnella. Tämä prosessi on äärimmäisen tärkeä solujen normaalille kehitykselle ja erilaistumiselle, ja muutokset geenien toiminnassa voivat aiheuttaa ongelmia. (Cheung et al. 2016)

5.2.1.1. DNA-metyylitransferaasit ylläpitävät DNA:n metylaatiota

DNA-metyylitransferaasit (DNMT:t) ovat entsyymejä, jotka aloittavat ja ylläpitävät DNA:n metylaatiota soluissa. Ilman DNMT:en vaikutusta DNA menettäisi vähitellen metyyliryhmänsä, jolloin normaalisti hiljennetyt geenit aktivoituisivat. Eräs usein mutatoituneista geeneistä on DNMT3A. Kyseinen muutos aiheuttaa arginiinin muuttumisen histidiiniksi kodonissa R882, jolloin syntyvän proteiinin metylaatioaktiivisuus häviää (Yamashita et al. 2010). Ley et al. vuonna 2010 suorittaman tutkimuksen mukaan DNMT3A-mutaatio voidaan yhdistää huonoon ennusteeseen kaikenikäisillä AML-potilailla.

5.2.1.2. Isositraattidehydrogenaasien mutatoituminen estää demetylaatiota

Isositraattidehydrogenaasit (IDH:t) ovat entsyymejä, jotka katalysoivat Krebsin syklissä isositraatin muuttumista alfa-ketoglutaraatiksi. Mutatoituneet IDH:t tuottavat ”onkometaboliitti” 2-hydroksiglutaraattia, joka muun muassa estää TET2 (ten-eleven translocation 2) -geenin toimintaa (Xu et al. 2011). TET2-geenin koodaamat proteiinit aloittavat normaalitilanteessa DNA:n demetylaatioprosessin, minkä vuoksi geenin toimimattomuus aiheuttaa sen, ettei demetylaatiota pääse tapahtumaan ja geeni jää metyloiduksi. (Guo et al. 2011)

5.2.2. Tuumorisuppressorigeenien mutaatiot

Proto-onkogeenit ja tuumorisuppressorigeenit koodaavat proteiineja, joita tarvitaan muun muassa solun pintareseptorien, kasvutekijöiden, signaalinvälitysmolekyylien sekä transkriptiotekijöiden säätelyssä. Lisäksi nämä proteiinit toimivat solusyklin ja apoptoosin säätelijöinä. Useat tuumorisuppressorigeenit liittyvät läheisesti normaalin hematopoieesin säätelyyn, minkä vuoksi mutaatio tällaisessa geenissä

johtaa helposti verisolujen normaalin toiminnan häiriintymiseen ja edelleen leukemiaan. (Lo-Coco et al. 2003)

5.2.2.1.FLT3-geenin runsas ekspressoituminen on indikaatio huonosta ennusteesta

FMS-like tyrosine kinase-3 (FLT3) on solukalvoon sitoutunut reseptorityrosiinkinasi, jota epäkypsät multipotentit hematopoieettiset solut ekspressoivat. FLT3:lla on tärkeä rooli normaalissa veren kantasolujen kehityksessä sekä immuunijärjestelmän kehittämisessä. Terveessä luuytimessä geeniä näyttäisi ekspressoituvan vain varhaisimmissa veren kantasoluissa, kuten CD34⁺-soluissa (Rosnet et al. 1996). FLT3 on yksi useimmin mutatoituneista geeneistä AML:ssa, ja sen runsas ekspressoituminen viittaa huonompaan ennusteeseen (Yamamoto et al. 2001). Jopa 70-100 %:ssa AML-tapauksista FLT3:a on ekspressoitu voimakkaasti. Yliaktivoitunut FLT3 aktivoi useita signaalintireittejä, kuten JAK/STAT, MAPK, AKT/ERK ja PI3K. Useat tutkimukset (Rosnet et al. (1996), Carow et al. (1996)) osoittavat, että FLT3:n ekspressoitumisella voisi olla jotain tekemistä leukemiasolujen selviytymisen tai erilaistumisen kanssa.

Tunnetuin FLT3:n mutaatio on niin kutsuttu jukstamembraanisen domeenin sisäinen tandem-duplikaatio (FLT3-ITD). Kyseisessä mutaatioissa osa jukstamembraanista osaa koodaavasta geenisekvenssistä kahdentuu ja liittyy DNA:han (Lagunas-Rangel & Chávez-Valencia 2017). Kyseinen mutaatio saa aikaan ligandista riippumattoman reseptorin autofosforyloitumisen, mistä seuraa, että reseptori on jatkuvasti aktiivinen. FLT3-ITD mutaatio edistää solujen proliferaatiota, vähentää apoptoosia ja osittain estää CD34⁺-kantasolujen erilaistumisen eteenpäin (Li et al. 2007). Kuitenkin, Lee et al. totesivat vuonna 2005 pelkän FLT3-ITD-mutaation yksinään olevan riittämätön ajamaan leukemogeneesiä. Heidän mukaansa leukemian syntyyn vaaditaan myös muita mutaatioita tai sytogeeneettisiä muutoksia.

5.2.2.2.Ras-onkogeenimutaatiot johtavat signaalintireitin jatkuvaan aktivaatioon

RAS (rat sarcoma)-proteiinit ovat kalvoproteiineja, joilla on tärkeä rooli useiden signaalintireittien säätelyssä. Ne esimerkiksi säätelevät hematopoieettisten kantasolujen proliferaatiota, erilaistumista, apoptoosia ja selviytymistä (Kavianpour et al., 2016). Ligandin sitoutuminen hematopoieettisiin sytokiinireseptoreihin aktivoi RAS-signaalintireittejä. Normaalissa tilanteessa reseptorin aktivaatio saa GTP:n sitoutumaan RAS:iin. Tämä aktivaatio edelleen johtaa signaalintireitin seuraavien proteiinien Raf:n, Mek:n ja MAP-kinaasi Erk:n fosforylaatioon. Tämän jälkeen Erk translokoituu tumaan, jossa se säätelee muun muassa proliferaatioon ja selviytymiseen liittyvien geenien transkriptiota. Tätä prosessia säätelee GTPaasin aktiivisuus. GTPaasi sammuttaa signaalin hydrolysoimalla GTP:n. (Kadia et al. 2012) Onkogeeniset mutaatiot RAS:ssa häiritsevät GTPaasin aktiivisuutta, mikä johtaa signaalintireitin

jatkuvaan aktivaatioon, jolloin aktiivista RAS:a kertyy soluun (Downward 2003). Tällöin useat RAS:n säätelemät signaalintireitit alkavat välittää onkogeenisia vaikutuksia.

5.2.3. NPM:n translokaatio laukaisee fuusioproteiinin onkogeeniaktiivisuuden

Nukleofosmiini (NPM) on tumajyväsessä, tumassa ja solulimassa esiintyvä proteiini, joka muun muassa säätelee ARF-p53-tuumorisuppressorireittiä (Bertwistle et al. 2004). Normaalitilassa NPM pystyy liikkumaan soluliman, tuman ja tumajyväsien välillä. NPM1-geeni on eräs eniten mutatoituneista geeneistä AML:ssa, ja sen translokoituminen aiheuttaa proteiinin virheellisen sijoittumisen solulimaan. Translokaatiot saavat aikaan ns. fuusioproteiineja, kuten NPM-ALK, NPM-RAR α ja NPM-MLF1. Tällaiset translokaatiot muuttavat proteiinien rakennetta niin, että NPM aktivoi sen kanssa fuusioituneen proteiinin (ALK, RAR α , MLF1) onkogeeniaktiivisuuden (Bischof et al. 1997). Lisäksi NPM:n tuumorisuppressoriaktiivisuus heikkenee mutaation tapahtuessa. NPM ei mutatoitumisen jälkeen pysty enää siirtymään solulimasta tumaan, mikä omalta osaltaan mahdollistaa leukemian kehittymisen. (Falini & Mason, 2002)

5.2.4. CEBPA-mutaatio on yhdistetty suotuisaan ennusteeseen

”CCAAT/enhancer binding protein alpha” (CEBPA) on introniton geeni, joka koodaa leusiinivetoketjutraskriptiofaktoria. CEBPA on eräs tärkeimmistä granulosityttisen erilaistumislinjan säätelytekijöistä ja useimmiten mutatoitunut transkriptiofaktori tyyppin M2 AML:ssa. Mutaatiot CEBPA:ssa edistävät leukemogeneesiä edistämällä proliferaatiota ja estämällä verisolujen erilaistumista. Kaksi yleisintä mutaatiota ovat N-terminaalinen ”frame-shift”-mutaatio, jolloin CEBPA:n toiminta inhiboituu sekä C-terminaalinen ”frame-shift” insertio tai deleetio, jolloin vetoketjuaalueen toiminta estyy, ja sitoutuminen DNA:han häiriintyy. Useimmat potilaat kantavat molempia mutaatioita eri alleeleissa. CEBPA-mutaatio ilman sytogeneettisiä muutoksia tai muita mutaatioita on yhdistetty suotuisaan ennusteeseen (Preudhomme et al., 2002).

6. Hoito

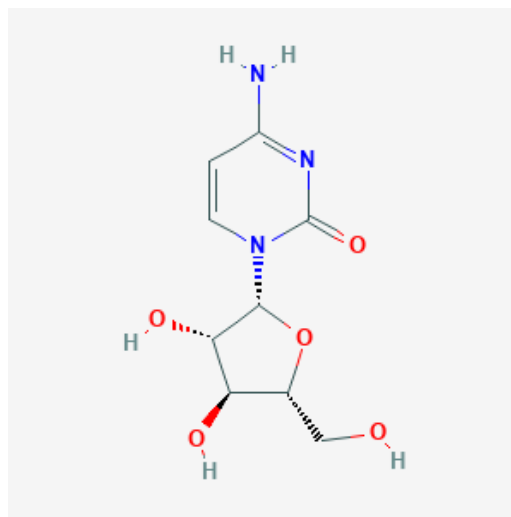
Hoidon valinta perustuu potilaan yleiskuntoon, sekä taudin riskiluokitukseen. Hoidon tavoitteena on leukemiasolujen hävittäminen, normaalin hematopoieesin palauttaminen sekä taudin relapsoitumisen ehkäisy. Suuren relapsoitumisriskin vuoksi AML:n hoidossa käytetään poikkeuksellisen suuriannoksista ja toksista hoitoa.

Hoitojaksot jaetaan remission induktio- ja vakautushoitoihin. Induktiohoitona toimii voimakas yhdistelmäsolunsalpaajahoido 2-4 lääkkeellä. Induktiohoidon tavoitteena on saada luuytimen blastitasoisten solujen osuus nopeasti alle 5 %:iin. Tällä hetkellä Suomessa parhaat tulokset on saavutettu suoneen annettavalla sytarabiinin ja antrasykliinin yhdistelmällä. Kun tämä remissiotilaksi

kutsuttu taso on saavutettu, siirrytään vakautushoitoon. Vakautushoidon tarkoituksena on ylläpitää remissiotilaa, hävittää mahdollinen jäännöstauti ja estää taudin uusiutuminen. Remission jälkeisessä hoidossa käytetään useita solunsalpaajia, kuten sytarabiinia, idarubisiinia tai daunorubisiinia, amsakriinia, mitoksantronia ja etoposidia. Joissain tapauksissa myös allogeenista kantasolusiirtoa käytetään osana remission jälkeistä hoitoa. Kemoterapialla hoidetuista alle 65-vuotiaista potilaista 30-40 % paranee pysyvästi. (Porkka 2013)

Standardi-induktiohoitona on Suomessa jo 1980-luvun alusta käytetty kolmena päivänä annettavaa antrasykliiniä ja jatkuvana infuusiona seitsemänä päivänä annettavaa sytarabiinia (Elonen 2014).

Sytarabiini (ara-C) on deoksisytidiin nukleosidin synteettinen analogi. Sen kemiallinen kaava on esitetty kuvassa 2. Ara-c estää DNA-synteesiä ja sillä on sytostaattinen tai sytosidinen vaikutus soluihin. Lääke annostellaan laskimoon, jossa se metaboloituu pyrimidiin nukleosidideaminaasien vaikutuksesta lähinnä inaktiiviseksi uridiinarabonisidiksi. Leukemiasoluihin oton jälkeen ara-C fosforyloituu sytarabiinitrifosfaatiksi. (Duodecim lääketietokanta 2013)



Kuva 2. Sytarabiinin (ara-c) kemiallinen kaava. Kuvan lähde: PubChem (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Cytarabine>)

Antrasykliineihin kuuluvat daunorubisiini, doksorubisiini, epirubisiini ja idarubisiini. Ne ovat topoisomeraasin estäjiä, eli ne häiritsevät DNA:n jakautumista. Lääkeaineet sitoutuvat DNA:n kaksoisjuosteen väliin ja muuttavat DNA:n konformaatiota. Seurauksena RNA- ja DNA-polymeraasien toiminta estyy. Antrasykliinit aiheuttavat lisäksi DNA:n hajoamista sekä kromosomivauriota, luultavasti muodostuneiden radikaalien vaikutuksesta. Antrasykliinit vaikuttavat solusyklin kaikissa vaiheissa, mutta ovat aktiivisimpia S-vaiheessa. Antrasykliinien käyttö AML:n hoidossa perustuu niiden tehokkaaseen myelosuppressioon. (Vähäkangas & Puistola 2018)

Koska AML:n ennuste on huono ja taudin uusiutuminen yleistä rankoista solunsalpaajahoidoista huolimatta, on uusien terapiamuotojen kehittäminen tärkeää.

6.1. Puriinianalogit

Puriinianalogit toimivat nimensä mukaisesti puriiniemäksen (adenosiini tai guaniini) tavoin inkorporoitumalla DNA:han tai RNA:han, jolloin niiden synteesi estyy ja solu ajautuu apoptoosiin. Solunsalpaajavaikutuksessa DNA-synteesin esto on tavallisesti tärkeämpää kuin RNA-synteesin esto. Jälkimmäisen etuna on kuitenkin se, että solunsalpausvaikutus voidaan saada aikaan myös lepovaiheen soluissa. Puriinianalogeista aikaisemmin AML:n hoidossa käytössä on ollut hydroksiurea, merkaptopuriini ja tioguaaniini. Viime vuosikymmenien aikana kolme uutta puriinianalogia - 2-deoksikoformysiini eli pentostatiini, 2-kloro-2-deoksiadenosiini eli kladribiini ja 9-arabinofuranosyyli-2-fluoroadeniini-5-monofosfaatti eli fludarabiini - ovat tuoneet uusia mahdollisuuksia muun muassa AML:n hoitoon. Puriinianalogeja yhdistetään usein muihin DNA-vaurioita aiheuttaviin hoitoihin, jolloin ne tehostavat muiden hoitojen vaikutusta estämällä DNA:n korjausta. (Itälä & Remes 2001) Esimerkiksi fludarabiinin on osoitettu lisäävän sytarabiinin aktiivisen metaboliitin sytarabiinitrifosfaatin pitoisuutta AML-blastisoluissa. Fludarabiini vahvistaa omaa vaikutustaan lisäämällä palautemekanismin välityksellä deoksisytidiinikinaasin aktiivisuutta. Deoksisytidiinikinaasi on entsyymi, joka fosforyloi nukleosideja nukleotideiksi. Fludarabiinimonofosfaatti defosforyloituu ensin F-ara-C:ksi, joka deoksisytidiinin katalysoimana fosforyloituu aktiiviseksi fludarabiinitrifosfaatiksi. (McLaughlin et al. 2012) Granulosyyttejä stimuloivan kasvutekijän (G-CSF) on huomattu herkistävän blastisoluja sytarabiinille. Näiden interaktioiden vuoksi kehiteltiin fludarabiinin, sytarabiinin ja G-CSF:n yhdistelmä FLAG, jolla on saavutettu hyviä vasteita etenkin huonon ennusteen potilaiden hoidossa. (Law et al. 2017)

6.2. CPX-351

CPX-351 on uudenlainen 5:1-yhdistelmä sytarabiinia ja daunorubisiinia sidottuna liposomaaliseen kantajaan. Liposomaalinen kantaja mahdollistaa tasaisen altistuksen lääkkeelle sekä lääkkeen pääsyn solukalvon lävitse. CPX-351 on osoittanut tehokkuutta erityisesti sekundaarisen AML:n hoidossa. (Chen et al. 2018)

6.3. Gemtutsumabi-otsogamisiini

Gemtutsumabi-otsogamisiini on ensimmäinen immuunihoitoa hyödyntävä AML-lääkevalmiste. Lääkkeessä on liitetty yhteen kalikeamiinisolunsalpaaja ja leukemiasoluja tunnistava monoklonaalinen CD33-vasta-aine, joka auttaa kohdistamaan solunsalpaajan leukemiasoluihin (Siitonen 2019). Meta-analyysi vuodelta 2014 on osoittanut solunsalpaajahoitoon liitetyn gemtutsumabi-otsogamisiinin vähentävän merkittävästi AML:n uusiutumisriskiä. Valmisteen on osoitettu tehoavan etenkin suotuisan ja pienen riskin AML:n hoidossa. (Hills et al. 2014)

6.4. FLT3-inhibiittorit

FLT3-inhibiittorit ovat nimensä mukaisesti FLT3-reseptorityrosiinikinaasin estäjiä. FLT3-geenin mutaatiot, eritoten FLT3-ITD, saavat aikaan reseptorin jatkuvan aktivoitumisen, jolloin myös useat kasvua ja proliferaatiota säätelevät signaalitiet ovat jatkuvasti aktiivisia. Tämä johtaa leukemiasolujen kontrolloimattomaan lisääntymiseen. FLT3-inhibiittorit kilpailevat sitoutumisesta kinaasin aktiiviseen kohtaan, jolloin ligandiproteiinin mahdollisuus fosforyloitua ja edelleen aktivoitua pienenee.

6.4.1. Ensimmäisen polven FLT3-inhibiittorit

Ensimmäisen polven FLT3-inhibiittorit, kuten sorafenibi, sunitinibi ja midostauriini, ovat suhteellisen epäspesifisiä FLT3:lle. Ne vaikuttavat myös muihin kinaaseihin, kuten esimerkiksi KIT:iin, verihitalekasvutekijäreseptoriin (PDGFR), verisuonen endoteelikasvutekijäreseptori-2:een (VEGFR) ja Janus kinaasi 2:een (JAK2). Epäspesifisyys lisää lääkkeiden toksisuutta verrattuna toisen polven FLT3-inhibiittoreihin.

6.4.1.1. Sorafenibi on epäspesifi FLT3-inhibiittori

Sorafenibi estää tyrosiini- ja seriini-troniinikinaaseja sekä reseptorityrosiinikinaaseja solukalvolla ja solun sisällä sekä kasvainsoluissa että kasvaimen verisuonituksessa. Se inhiboi muun muassa RAF-perheen kinaaseja ja FLT3:a. Kinaasineuston seurauksena kasvainsolun jakautuminen estyy ja kasvaimen verisuonten uudismuodostus häiriintyy. Sorafenibi on hyväksytty Suomessa hepatosellulaarisen karsinooman, munuaissyövän ja erilaistuneen kilpirauhaskarsinooman hoitoon. (Duodecim lääketietokanta 2018) Koska sorafenibin on havaittu inhiboivan FLT-3:a, on sillä potentiaalia myös AML:n hoidossa. Sorafenibi edistää IL-15 erittymistä FLT3-ITD-mutatoituneista leukemiasoluista, ja parantaa FLT3-ITD-positiivisten AML-potilaiden ennustetta. (Mathew et al. 2018) Sorafenibi lisäksi estää Src-kinaasivälitteistä STAT3:n fosforyloitumista ja vähentää apoptoosinsäätelijäproteiinien, kuten Mcl-1:n ja Bcl-2:n, ekspressiota (Zhao et al. 2011).

6.4.1.2. Sunitinibi estää yksinomaan reseptorityrosiinikinaaseja

Sunitinibi on sorafenibiin verrattuna spesifisempi FLT3-inhibiittori. Se estää nimenomaan reseptorityrosiinikinaaseja, jotka osallistuvat kasvaimen kasvuun, neoangiogeneesiin ja metastasointiin. Sunitinibi on hyväksytty Suomessa gastrointestinaalisten stroomakasvaimien, metastasoituneen munuaissolukarsinooman ja haiman neuroendokriinisten kasvainten hoitoon. (Duodecim lääketietokanta 2019) AML:n hoitoon sunitinibi osoittaa potentiaalia, sillä sen on huomattu tehostavan sytarabiinin ja daunorubisiinin vaikutusta FLT3-ITD:tä ekspressoivissa leukemiasoluissa (Yee et al. 2004). Lisäksi sunitinibi lisää leukemiasolujen proapoptoottisten molekyylien, kuten Fas:n, tuotantoa ja vähentää antiapoptoottisten molekyylien, kuten Mcl-1:n ja Bcl-2:n, tuotantoa (Teng et al. 2013)

6.4.1.3. Midostauriini lisää muiden solunsalpaajien tehoa

Midostauriini on toistaiseksi ainoa Suomessa AML:n hoitoon hyväksytty FLT3-inhibiittori. Midostauriini estää FLT3-reseptorisignaalointia ja saa aikaan solusyklin pysähtymisen sekä apoptoosin FLT3:a ekspressoivissa leukemiasoluissa. Se estää myös useita muita reseptorityrosiinikinaaseja, kuten PDGFR:ää, VEGFR2:ta sekä PKC-seriini-treoniinikinaasiperheen kinaaseja. Midostauriini sitoutuu näiden kinaasien aktiiviseen kohtaan ja estää kyseisten kasvutekijöiden mitogeenista signaalointia soluissa, mikä johtaa kasvun pysähtymiseen. Midostauriini tehostaa muiden solunsalpaajien, kuten sytarabiinin ja daunorubisiinin tehoa FLT3-ITD:tä ilmentävissä leukemiasoluissa. (Duodecim lääketietokanta 2018)

6.4.2. Toisen polven FLT3-inhibiittorit

Toisen polven FLT3-inhibiittorit, kuten kisartinibi ja gilteritinibi ovat tehokkaampia ja selektiivisempiä kuin ensimmäisen polven FLT3-inhibiittorit. Suuremman selektiivisyyden vuoksi niillä on vähemmän ”off-target”-inhibitiota, minkä vuoksi ne ovat potilaalle vähemmän toksisia.

6.4.2.1. Kisartinibi on selektiivinen FLT3-inhibiittori

Kisartinibi on ensimmäinen täysin selektiivinen FLT3-inhibiittori (Zarrinkar et al. 2009). Kisartinibin pitkäaikaisvaikutukset ovat edelleen tutkimuksen alla, mutta sen uskotaan tuovan parannusta etenkin FLT3-ITD-mutaation omaavien lasten uusiutuneen AML:n hoitoon (Cooper et al. 2016).

Ongelmana kisartinibin käytössä on kuitenkin joillakin potilailla ilmenevä resistenssi. Resistenssi aiheutuu yleisimmin mutaatioista FLT3-geenin D835- ja F691-lokuksissa. Samat mutaatiot aiheuttavat ristiresistenssiä ensimmäisen polven FLT3-inhibiittori sorafenibille. Mutaatiot D853:ssa tapahtuvat reseptorityrosiinikinaasin aktivaatioloopissa, jolloin proteiini stabiloituu aktiiviseen konformaatioonsa. Tällöin inhibiittorit, kuten kisartinibi ja sorafenibi eivät pääse sitoutumaan aktiiviseen kohtaan. (Smith et al. 2012) F619-lokus sijaitsee proteiinin ATP:a sitovassa taskussa. Mutaatio tässä kohdassa estää inhibiittorin sitoutumisen. (Minson et al. 2017)

6.4.2.2. Gilteritinibi estää sekä FLT3:a että AXL:a

Gilteritinibi on uudenlainen FLT3/AXL-inhibiittori. AXL on FLT3:n kaltainen reseptorityrosiinikinaasi, jonka on myös todettu olevan potentiaalinen lääkevaikutuksen kohde AML:n hoidossa. Kokeet ovat osoittaneet, että AXL:n inhiboiminen estää sekä FLT3-mutatoituneiden että mutatoitumattomien AML-solujen proliferaatiota. (Ben-Batalla et al. 2013) On myös havaittu, että AXL:lla saattaa olla osansa FLT3-inhibiittoreita kohtaan ilmenevässä resistenssissä (Park et al. 2015). Tämän vuoksi on kehitetty gilteritinibi, joka estää sekä FLT3:a että AXL:a, jolloin resistenssin mahdollisuus pienenee.

6.5. IDH-inhibiittorit

IDH:t ovat entsyymejä, jotka muuttavat isositraattia alfaketoglutarateiksi. Mutaatio IDH:ssa voi saada aikaan alfaketoglutaratin muuntumisen 2-hydroksiglutarateiksi, mikä edelleen johtaa solun epigeneettiseen muovautumiseen, eli DNA:n metyloituminen estyy. Metylaation estyminen edelleen vaikuttaa geenin ilmentymiseen ja esimerkiksi estää solun erilaistumista.

Enasidenibi inhiboi spesifisesti mitokondrion mutatoituneita IDH2-entsyymejä. Se sitoutuu tiukasti mutanttientsyymien allosteriseen kohtaan, jolloin mutanttientsyymien konformaatiomuutos estyy, ja muutos alfaketoglutaratista 2-hydroksiglutarateiksi estyy. (Yen et al. 2017) Ivosidenibi vaikuttaa kuten enasidenibi, mutta se kohdentaa vaikutuksensa IDH1-entsyymeihin, jotka sijaitsevat sytoplasmassa.

6.6. Allogeeninen kantasolusiirto

Kun AML-potilas on solunsalpaajahoidolla saavuttanut halutun remission, voidaan joissain tapauksissa vakautushoitona käyttää allogeenista kantasolusiirtoa eli luuytimen siirtoa. Allogeenisessä kantasolusiirrossa AML-potilaan suuriannoksisella solunsalpaajahoidolla tuhottu luuytimen sairas solukko korvataan terveen, kudostyyppiltään sopivan luovuttajan luuytimellä. Tällaista kantasolusiirtoa käytetään erityisesti hyväkuntoisilla, alle 60-vuotiailla korkean riskin potilailla, joilla taudin uusiutuminen on todennäköistä (Döhner et al. 2010). Allogeeniseen kantasolusiirtoon liittyy solunsalpaajahoidoa suurempi kuolleisuus ja komplikaatoriski, mutta oikein käytettynä se tarjoaa parhaan mahdollisuuden AML:n uusiutumisen estämiseen (Cornelissen & Blaise 2016). Suomessa 60-70 % allogeenisen kantasolusiirteen saaneista AML-potilaista paranee (Itälä-Remes 2015).

Allogeenisen kantasolusiirron tavoitteena on pysyvä paraneminen. Allogeenisen siirteen etu verrattuna autologiseen, eli potilaan omien veren kantasolujen käyttämiseen siirteessä on siinä, että allogeeninen kantasolusiirto saa aikaan niin kutsutun graft versus leukemia (GVL) -efektin. GVL:ssä vieraan siirteen immunologisesti aktiiviset solut, kuten T-solut ja NK-solut, hävittävät potilaan luuydintä. Luovuttajan hematopoieesin lisäksi potilaalle siirtyy luovuttajan immuunijärjestelmä. (Itälä-Remes & Volin 2015)

7. Lopuksi

Akuutti myeloinen leukemia on varhaisesta myelooisesta veren kantasolusta lähtöisin oleva pahanlaatuinen verisairaus, joka hoitamattomana johtaa nopeasti kuolemaan. Vaikka hoito ehdittäisiinkin aloittaa hyvissä ajoin, on taudista selviytymisprosentti edelleen surullisen alhainen. Nykyisin standardihoitona käytetyt lääkkeet, kuten sytarabiini, ovat olleet käytössä jo 80-luvun alusta, ja samoilla lääkkeillä hoidetaan toistaiseksi kaikenlaiset potilaat, vaikka AML:n tiedetään olevan heterogeeninen joukko eritasoisia verisyöpiä. Koska patogeenimekanismeja on useita, ja erilaiset mutaatiot johtavat eriasteiseen tautiin, olisi tärkeää pystyä kohdentamaan hoitoa eri tavalla erilaisille

potilaille. Tämä voidaan saavuttaa ainoastaan tutkimalla ja identifioimalla geenimutaatioita, epigeneettisiä muutoksia ja kromosomivirheitä taudin taustalla. Koko ajan lisääntyvä tieto onkin mahdollistanut viime vuosina uusien lääkkeiden kehityksen ja niiden paremman kohdentamisen juuri tietyn kategorian potilaille. Ideaalitulanteessa jokaisen potilaan geneettinen profiili voitaisiin tulevaisuudessa tutkia, ja sen perusteella kohdentaa hoito yksilökohtaisesti.

8. Kirjallisuus

- American Cancer Society (2016) How Is Acute Myeloid Leukemia Classified? <https://www.cancer.org/cancer/acute-myeloid-leukemia/detection-diagnosis-staging/how-classified.html> saatavilla 19.7.2018.
- Ben-Batalla I, Schultze A, Wroblewski M, Erdmann R, Heuser M, Waizenegger JS, ... Loges S (2013) Axl, a prognostic and therapeutic target in acute myeloid leukemia mediates paracrine crosstalk of leukemia cells with bone marrow stroma. *Blood* 122(14):2443-2452.
- Bertwistle D, Sugimoto M & Sherr CJ (2004) Physical and functional interactions of the Arf tumor suppressor protein with nucleophosmin/B23. *Molecular and Cellular Biology* 24: 985-996.
- Bischof D, Pulford K, Mason DY & Morris SW (1997) Role of the nucleophosmin (NPM) portion of the non-Hodgkin's lymphoma-associated NPM-anaplastic lymphoma kinase fusion protein in oncogenesis. *Molecular and Cellular Biology* 17: 2312-2325.
- Bizzozero OJ, Johnson KG, Ciocco A, Hoshino T, Itoga T, Toyoda S & Kawasaki S (1966) Radiation-Related Leukemia in Hiroshima and Nagasaki, 1946-1964 — Distribution, Incidence and Appearance Time. *The New England Journal of Medicine* 274: 1095-1101.
- Carow CE, Levenstein M, Kaufmann SH, Chen J, Amin S, Rockwell P, ... Small D (1996) Expression of the hematopoietic growth factor receptor FLT3 (STK-1/Flk2) in human leukemias. *Blood* 87: 1089-1096.
- Chen EC, Fathi AT & Brunner AM (2018) Reformulating acute myeloid leukemia: liposomal cytarabine and daunorubicin (CPX-351) as an emerging therapy for secondary AML. *OncoTargets and Therapy* 11: 3425-3434.
- Cheung N, Fung TK, Zeisig BB, Holmes K, Rane JK, Mowen KA, ... So CWE (2016) Targeting Aberrant Epigenetic Networks Mediated by PRMT1 and KDM4C in Acute Myeloid Leukemia. *Cancer Cell* 29(1): 32-48.
- Cooper TM, Cassar J, Eckroth E, Malvar J, Sposto R, Gayon P, ... Brown PA (2016) A Phase I Study of Quizartinib Combined with Chemotherapy in Relapsed Childhood Leukemia: A Therapeutic Advances in Childhood Leukemia & Lymphoma (TACL) Study. *Clinical Cancer Research* 22(16): 4014-4022.
- Cornelissen JJ & Blaise D (2016) Hematopoietic stem cell transplantation for patients with AML in first complete remission. *Blood* 127: 62-70.
- Davies SM (2001) Therapy-Related Leukemia Associated With Alkylating Agents. *Medical and Pediatric Oncology* 36: 536-540.

- de Jonge HJ, Huls G & de Bont ES (2011) Gene expression profiling in acute myeloid leukaemia. *The Netherlands journal of medicine* 69(4): 167-176.
- Diverio D, Riccioni R, Mandelli F & Lo-Coco F (1995) The PML/RAR Alpha Fusion Gene In The Diagnosis And Monitoring Of Acute Promyelocytic Leukemia. *Haematologica* 80: 155-160.
- Döhner H, Estey EH, Amadori S, Appelbaum FR, Büchner T, Burnett AK, ... Bloomfield CD (2010) Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in adults: recommendations from an international expert panel, on behalf of the European LeukemiaNet. *Blood* 115(3): 453-474.
- Downward J (2003) Targeting RAS signalling pathways in cancer therapy. *Nature Reviews Cancer* 3:11-22.
- Duodecim lääketietokanta (2013) CYTARABINE ACCORD 100 mg/ml inj/inf, liuos. Terveysportti. https://www.terveysportti.fi/terveysportti/dlr_laake.koti. Saatavilla 19.6.2019.
- Duodecim lääketietokanta (2018) NEXAVAR 200MG TABL, KALVOPÄÄLL. Terveysportti. https://www.terveysportti.fi/terveysportti/dlr_laake.koti. Saatavilla 24.6.2019.
- Duodecim lääketietokanta (2018) RYDAPT 25 mg kaps, pehmeä. Terveysportti. https://www.terveysportti.fi/terveysportti/dlr_laake.koti. Saatavilla 24.6.2019.
- Duodecim lääketietokanta (2019) SUTENT 12.5MG KAPS, KOVA. Terveysportti. https://www.terveysportti.fi/terveysportti/dlr_laake.koti. Saatavilla 24.6.2019.
- Elonen E (2007) Akuutit leukemiat. Teoksessa: Ruutu T, Rajamäki A, Lassila R & Porkka K (toim.) Veritaudit. Helsinki, Kustannus Oy Duodecim, 2007, s. 285-309
- Elonen E (2014) Aikuisten akuuttien leukemioiden nykyhoito. *Duodecim* 130; 221-230
- Ezoe S (2012) Secondary Leukemia Associated with the Anti-Cancer Agent, Etoposide, a Topoisomerase II Inhibitor. *International Journal of Environmental Research and Public Health* 9(7): 2444-2453.
- Falini B & Mason DY (2002) Proteins encoded by genes involved in chromosomal alterations in lymphoma and leukemia: clinical value of their detection by immunocytochemistry. *Blood* 99: 409-426.
- Fircanis S, Merriam P, Khan N & Castillo JJ (2014) The relation between cigarette smoking and risk of acute myeloid leukemia: an updated meta-analysis of epidemiological studies. *American Journal of Hematology* 89(8):125-132.
- Gardini A, Cesaroni M, Luzi L, Okumura AJ, Biggs JR, Minardi SP, ... Alcalay M (2008) AML1/ETO oncoprotein is directed to AML1 binding regions and co-localizes with AML1 and HEB on its targets. *PLoS Genetics* 4(11): e1000275.
- Gibson BE, Webb DK, Howman AJ, de Graaf SSN, Harrison CJ & Wheatley K (2011) Results of a randomized trial in children with Acute Myeloid Leukaemia: Medical Research Council AML12 trial. *British Journal of Haematology* 155(3): 366-376.
- Grimwade D, Ivey A, & Huntly BJ (2016) Molecular landscape of acute myeloid leukemia in younger adults and its clinical relevance. *Blood* 127(1) 29-41.

- Guo JU, Su Y, Zhong C, Ming GL & Song H (2011) Emerging roles of TET proteins and 5-hydroxymethylcytosines in active DNA demethylation and beyond. *Cell Cycle* 10(16):2662–2668.
- Hills RK, Castaigne S, Appelbaum F, Delaunay J, Petersdorf S, Othus M, ... Burnett AK (2014) Addition of gemtuzumab ozogamicin to induction chemotherapy in adult patients with acute myeloid leukaemia: a meta-analysis of individual patient data from randomised controlled trials. *The Lancet Oncology* 15(9): 986-996.
- Itälä M & Remes K (2001) Nukleosidianalogit – uusia lääkkeitä lymfaattisten syöpien hoitoon. *Lääketieteellinen aikakauskirja Duodecim* 117(2):162-169.
- Itälä-Remes M & Volin L (2015) Kantasolujen siirron (luuytimensiirron) periaate. Teoksessa: Porkka K, Lassila R, Remes K & Savolainen E (toim.) Veritaudit. Helsinki, Kustannus Oy Duodecim, 2015.
- Itälä-Remes M (2015) Allogeenisen kantasolusiirron monet kasvot. *Sic! Lääketietoa Fimeasta* 3: 38-40.
- Kadia TM, Kantarjian H, Kornblau S, Borthakur G, Faderl S, Freireich EJ, ... Ravandi F (2012) Clinical and proteomic characterization of acute myeloid leukemia with mutated RAS. *Cancer* 118(22):5550–5559
- Kavianpour M, Ahmadzadeh A, Shahrabi S & Saki N (2016) Significance of oncogenes and tumor suppressor genes in AML prognosis. *Tumor Biology* 37(8):10041-10052.
- Kozu T, Miyoshi H, Shimizu K, Maseki N, Kaneko Y, Asou H, Kamada N & Ohki M (1993) Junctions of the AML1/MTG8(ETO) fusion are constant in t(8;21) acute myeloid leukemia detected by reverse transcription polymerase chain reaction. *Blood* 82: 1270–1276.
- Lagunas-Rangel FA & Chávez-Valencia V (2017) FLT3–ITD and its current role in acute myeloid leukaemia. *Medical Oncology* 34:114.
- Law KB, Chang KM, Hamzah NA, Ng KH & Ong TC (2017) Fludarabine, High Dose Cytarabine and Granulocyte Colony-Stimulating Factor (FLAG) as Consolidation Chemotherapy in Older Patients with Acute Myeloid Leukemia: A Retrospective Cohort Study. *Indian Journal of Hematology and Blood Transfusion* 33(4): 483-491.
- Lee BH, Williams IR, Anastasiadou E, Boulton CL, Joseph SW, Amaral SM, ... Gilliland DG (2005) FLT3 internal tandem duplication mutations induce myeloproliferative or lymphoid disease in a transgenic mouse model. *Oncogene* 24: 7882-7892.
- Ley TJ, Ding L, Walter MJ, McLellan MD, Lemprecht T, Larson DE, ... Wilson RK (2010) DNMT3A Mutations in Acute Myeloid Leukemia. *The New England Journal of Medicine* 363: 2424-2433.
- Li L, Piloto O, Kim K, Ye Z, Nguyen HB, Yu X, ... Small D (2017) FLT3/ITD expression increases expansion, survival and entry into cell cycle of human haematopoietic stem/progenitor cells. *British Journal of Haematology* 137(1):64-75.
- Liu Y, Chen W, Gaudet J, Cheney MD, Roudaia L, Cierpicki T, ... Bushweller JH (2007) Structural Basis for Recognition of SMRT/N-CoR by the MYND Domain and Its Contribution to AML1/ETO's Activity. *Cancer Cell* 11(6): 483-497.
- Lo-Coco F & Hasan SK (2014) Understanding the molecular pathogenesis of acute promyelocytic leukemia. *Best Practice & Research Clinical Haematology* 27(1): 3-9.

- Lo-Coco F, Breccia M, Noguera N & Miller Jr WH (2003) Diagnostic value of detecting fusion proteins derived from chromosome translocations in acute leukaemia. *Best Practice & Research Clinical Haematology* 16(4):653-670.
- March HC (1944) Leukemia in Radiologists. *Radiology* 43(3).
- Mathew NR, Baumgartner F, Braun L, O'Sullivan D, Thomas S, Waterhouse M, ... Zeiser R (2018) Sorafenib promotes graft-versus-leukemia activity in mice and humans through IL-15 production in FLT3-ITD-mutant leukemia cells. *Nature Medicine* 24: 282-291.
- McLaughlin B, Im A, Raptis A, Agha M, Hou J, Redner R, ... Boyiadzis M (2012) *International Journal of Hematology* 96(6): 743-747.
- Minson KA, DeRyckere D & Graham DK (2017) The Current State of FLT3 Inhibition in Acute Myeloid Leukemia – Pitfalls and Promises. *Journal of Cell Signaling* 2(4): 1000166.
- Mrózek K & Bloomfield CD (2008) Clinical significance of the Most Common Chromosome Translocations in Adult Acute Myeloid Leukemia. *JNCI Monographs* 39: 52-57.
- Park IK, Mundy-Bosse B, Whitman SP, Zhang X, Warner SL, Bearss DJ, ... Caligiuri MA (2015) Receptor tyrosine kinase Axl is required for resistance of leukemic cells to FLT3-targeted therapy in acute myeloid leukemia. *Leukemia* 29(12):2382–2389.
- Paschka P & Döhner K (2013) Core-binding factor acute myeloid leukemia: can we improve on HiDAC consolidation? *ASH Education Book* 1: 209- 219.
- Porkka K (2013) Akuutin leukemian hoitoperiaatteet. Teoksessa: Joensuu H, Roberts PJ, Kellokumpu-Lehtinen P, Jyrkkio S, Kouri M & Lyly T (toim.) *Syöpätaudit*. Helsinki, Kustannus Oy Duodecim, 2013.
- Preudhomme C, Sagot C, Boissel N, Cayuela J, Tigaud I, de Botton S, ... & Dombret H (2002) Favorable prognostic significance of CEBPA mutations in patients with de novo acute myeloid leukemia: a study from the Acute Leukemia French Association (ALFA). *Blood* 100(8):2717-2723.
- PubChem (2019) Compound summary: cytarabine. U.S. National Library of Medicine. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Cytarabine>. Saatavilla 6.9.2019.
- Rosnet O, Buhring HJ, Marchetto S, Rappold I, Lavagna C, Sainty D, ... Birnbaum D (1996) Human FLT3/FKL2 receptor tyrosine kinase is expressed at the surface of normal and malignant hematopoietic stem cells. *Leukemia* 10(2): 238-248.
- Salonen J (2015) Aikuisen akuutti leukemia. *Terveyskirjasto*. http://www.terveyskirjasto.fi/terveyskirjasto/tk.koti?p_artikkeli=dlk00824 Saatavilla 14.6.2018
- Shuryak I, Sachs RK, Hlatky L, Little MP, Hahnfeldt P & Brenner DJ (2006) Radiation-Induced Leukemia at Doses Relevant to Radiation Therapy: Modeling Mechanisms and Estimating Risks. *Journal of the National Cancer Institute* 98 (24): 1794-1806.
- Siitonen T & Koistinen P (2007) Verisolujen tuotanto ja sen säätely. Teoksessa: Ruutu T, Rajamäki A, Lassila R & Porkka K (toim.) *Veritaudit*. Helsinki, Kustannus Oy Duodecim, 2007, s. 16-31
- Siitonen T & Koistinen P (2015) Hematopoieettiset kantasolut. Teoksessa: Porkka K, Lassila R, Remes K & Savolainen E (toim.) *Veritaudit*. Helsinki, Kustannus Oy Duodecim, 2015.

- Smith CC, Wang Q, Chin CS, Salerno S, Damon LE, Levis MJ, ... Shah NP (2012) Validation of ITD mutations in FLT3 as a therapeutic target in human acute myeloid leukaemia. *Nature* 485(7397): 260-263.
- Sreerama L (2011) Alkylating Agents. Teoksessa: Schwab M (toim.) *Encyclopedia of Cancer*. Springer, Berlin, Heidelberg.
- Teng CJ, Yu CR, Hwang WL, Tsai JR, Liu HC, Hwang GY, Hsu SL (2013) Effector mechanisms of sunitinib-induced G1 cell cycle arrest, differentiation, and apoptosis in human acute myeloid leukaemia HL60 and KG-1 cells. *Annals of Hematology* 92(3): 301–313.
- Thiel VN, Giaimo BD, Schwarz P, Soller K, Vas V, Bartkuhn M, ... Oswald F (2017) Heterodimerization of AML1/ETO with CBF β is required for leukemogenesis but not for myeloproliferation. *Leukemia* 31: 2491-2502.
- Vähäkangas K & Puistola U (2018) Topoisomeraasin estäjät. Teoksessa: Ruskoaho H, Hakkola J, Huupponen R, Kantele A, Korpi ER, Moilanen E, Piepponen P, Savontaus E, Tenhunen O & Vähäkangas K (toim.) *Lääketieteellinen farmakologia ja toksikologia*. Helsinki, Kustannus Oy Duodecim, 2018.
- Xu W, Yang H, Liu Y, Yang Y, Wang P, Kim SH, ... Xiong Y (2011). Oncometabolite 2-hydroxyglutarate is a competitive inhibitor of α -ketoglutarate-dependent dioxygenases. *Cancer cell* 19(1):17–30.
- Yamamoto Y, Kiyoi H, Nakano Y, Suzuki R, Kidera Y, Miyawaki S, ... Naoe T (2001) Activating mutation of D835 within the activation loop of FLT3 in human hematologic malignancies. *Blood* 97: 2434-2439.
- Yamashita Y, Yuan J, Suetake I, Suzuki H, Ishikawa Y, Choi YL, ... Mano H (2010) Array-based genomic resequencing of human leukemia. *Oncogene* 29, 3723-3731.
- Yee KWH, O'Farrell AM, Town AR, McGreevey L, Bainbridge T, Cherrington JM, Heinrich MC (2004) Synergistic effect of SU11248 with cytarabine or daunorubicin on FLT3 ITD-positive leukemic cells. *Blood* 104(1): 4202–4209.
- Yen K, Travins J, Wang F, David MD, Artin E, Straley K, ... Su SM (2017) AG-221, a First-in-Class Therapy Targeting Acute Myeloid Leukemia Harboring Oncogenic IDH2 Mutations. *Cancer Discovery* 7(5): 478-493.
- Yhdysvaltain sosiaali- ja terveystieteiden ministeriö (2014) How Tobacco Smoke Causes Disease—The Biology and Behavioral Basis for Tobacco-Attributable Disease: A Report of the Surgeon General. Atlanta: Yhdysvaltain sosiaali- ja terveystieteiden ministeriö, Yhdysvaltojen tartuntatautien valvonta- ja ehkäisykeskukset, Kroonisten tautien ehkäisyn ja terveyden edistämisen keskus, Tupakointi- ja terveysvirasto.
- Zarrinkar PP, Gunawardane RN, Cramer MD, Gardner MF, Brigham D, Belli B, ... Bhagwat SS (2009) AC220 is a uniquely potent and selective inhibitor of FLT3 for the treatment of acute myeloid leukemia (AML). *Blood* 114(14): 2984-2992.
- Zhao W, Qu B, Wu X, Zhu X, Meng F, Gu Y, ... Xu Q (2011) Sorafenib induces apoptosis in HL60 cells by inhibiting Src kinase-mediated STAT3 phosphorylation. *Anti-Cancer Drugs* 22(1): 79–88.

Zhu J, Wang H, Yang S, Guo L, Li Z, Wang W, ... Bi Y (2013) Comparison of Toxicity of Benzene Metabolite Hydroquinone in Hematopoietic Stem Cells Derived from Murine Embryonic Yolk Sac and Adult Bone Marrow. PLoS ONE 8(8): e71153.